

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 1 月    7 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 7 8 7 5 6  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 3 7 8 7 5 6 ]

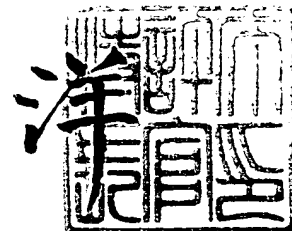
願 人  
Applicant(s):            岡 島    眞 裕  
                              石 井    文 由  
                              杉 林    堅 次

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

2 0 0 4 年 1 1 月 1 7 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出 証 番 号    出 証 特 2 0 0 4 - 3 1 0 4 1 5 0

【書類名】 特許願  
【整理番号】 PL269AIS  
【特記事項】 特許法第30条第1項の規定の適用を受けようとする特許出願  
【提出日】 平成15年11月 7日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 47/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 愛知県春日井市坂下町 3-450 株式会社エー・アイ・システムプロダクト内  
    【氏名】 岡島 眞裕  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都清瀬市野塩 2-522-1 明治薬科大学 薬学教育研究センター内  
    【氏名】 石井 文由  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県坂戸市けやき台 1-1 城西大学薬学部臨床薬物動態学講座内  
    【氏名】 杉林 堅次  
【特許出願人】  
    【住所又は居所】 愛知県春日井市坂下町 3-450 株式会社エー・アイ・システムプロダクト内  
    【氏名又は名称】 岡島 眞裕  
【特許出願人】  
    【住所又は居所】 東京都清瀬市野塩 2-522-1 明治薬科大学 薬学教育研究センター内  
    【氏名又は名称】 石井 文由  
【特許出願人】  
    【住所又は居所】 埼玉県坂戸市けやき台 1-1 城西大学薬学部臨床薬物動態学講座内  
    【氏名又は名称】 杉林 堅次  
【代理人】  
    【識別番号】 100082500  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 足立 勉  
    【電話番号】 052-231-7835  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 007102  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

分散媒としての強アルカリイオン水と、油性成分から成るエマルション粒子とを含むエマルション組成物。

**【請求項 2】**

前記強アルカリイオン水が超還元性水であることを特徴とする請求項 1 記載のエマルション組成物。

**【請求項 3】**

p H が 8 ～ 1 1 であることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載のエマルション組成物。

**【書類名】 明細書****【発明の名称】 エマルション組成物****【技術分野】****【0001】**

本発明は、医薬品や化粧品の製造に用いられるエマルション組成物に関する。

**【背景技術】****【0002】**

従来より、医薬品や化粧品においては、エマルション組成物が配合されていた。このエマルション組成物は、精製卵黄レシチンや大豆レシチン等の非イオン界面活性剤により、水と油とを乳化したものである。

**【0003】**

静脈内に投与される薬剤の場合、エマルション組成物の油滴の粒径は、通常220nm以下に調整される。これは、平均粒径が500nmを超えると、静脈内に投与する医薬品に用いた場合に、脂肪塞栓症や血栓性静脈炎、深部静脈血栓などの副作用が起こる恐れがあるためである。

**【0004】**

尚、本願発明に関する先行技術文献は見いだしていない。

**【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

しかしながら、油滴の分散に用いる界面活性剤は生体膜への浸透性が強いため、その配合量が多いと、生体膜を溶解したり、皮膚から血管へ入り全身を回って溶血の原因となったり、たんぱく質と相互作用し変性を起こすなどの性質を持つため、界面活性剤を多量に含むエマルション組成物には安全性の点で問題があった。

**【0006】**

また、従来のエマルション組成物では、製造後、時間の経過とともに、油滴粒子が凝集してしまい、長期間の保管が困難であるという問題があった。

更に、エマルション組成物は、その製造工程において油滴の粒径を小さくするためにホモジナイザー等を用いて長時間処理することが必要であり、製造に要する手間や時間が多大なものになってしまうという問題があった。

**【0007】**

本発明は以上の点に鑑みなされたものであり、安全性や安定性に優れ、容易に製造することができるエマルション組成物を提供することを目的とする。

**【課題を解決するための手段】****【0008】**

(1) 請求項1の発明は、分散媒としての強アルカリイオン水と、油性成分から油滴粒子とを含むエマルション組成物を要旨とする。

**【0009】**

本発明のエマルション組成物では、分散媒が強アルカリイオン水であることにより、油滴粒子の分散性が高いので、界面活性剤を配合しないか、または、配合量を少量にすることができる。

**【0010】**

そのため、本発明のエマルション組成物では、界面活性剤を多量に配合した場合の欠点である、生体膜を溶解したり、皮膚から血管へ入り全身を回って溶血の原因となったり、たんぱく質と相互作用し変性を起こすなどの問題が生じることがない。

**【0011】**

また、本発明のエマルション組成物は、乳化後における油滴粒子の安定性において優れているので、乳化した後、長期間にわたって、油滴粒子が凝集することがない。そのため、例えば、本発明のエマルション組成物を用いて製造した医薬品や化粧品は、長期間にわ

たって安定に保存することができる。

【0012】

また、本発明のエマルション組成物は、その製造工程において、油滴粒子の粒径を容易に小さく（例えば200nm以下に）することができる。そのため、本発明のエマルション組成物は製造が容易である。

【0013】

更に、本発明のエマルション組成物では、油滴粒子を小さくすることができるので、このエマルション組成物を用いた医薬品を静脈に投与した場合でも、脂肪塞栓症や血栓性静脈炎、深部静脈血栓などの副作用を起こす恐れがない。

【0014】

・前記強アルカリイオン水とは、自然水を電気分解で処理し、特殊な隔膜装置に通電・加圧させて得られた物理的に電子過剰な水である。強アルカリイオン水としては、例えば、S-100（商品名、株式会社エー・アイ・システムプロダクト製）が挙げられる。

【0015】

・前記油性成分としては、例えば、大豆油、オリーブ油、ホホバ油、ヒマワリ油等が挙げられる。

また、油滴粒子の平均粒径は、例えば、200nm以下が好ましい。静脈内に投与する医薬品に用いた場合に、脂肪塞栓症や血栓性静脈炎、深部静脈血栓などの副作用が起こる恐れがないためである。

（2）請求項2の発明は、

前記強アルカリイオン水が超還元性水であることを特徴とする請求項1記載のエマルション組成物を要旨とする。

【0016】

本発明のエマルション組成物は、強アルカリイオン水が超還元性水であることにより、油滴粒子の分散性、乳化後の安定性、及び油滴粒子の小粒径化が容易であること、において一層優れている。

【0017】

・前記超還元性水とは、水素イオン濃度がpH12以上で、酸化還元電位（ORP）が0mV以下の電解水で、更に浸透圧が100（mOsm）以下の値を示すイオン水をいう。この超還元性水としては、S-100（商品名、株式会社エー・アイ・システムプロダクト製）が挙げられる。

（3）請求項3の発明は、

pHが8～11であることを特徴とする請求項1又は2に記載のエマルション組成物を要旨とする。

【0018】

本発明のエマルション組成物は、pHが8～11の範囲にあることにより、油滴粒子の分散性、乳化後の安定性、及び油滴粒子の小粒径化が容易であること、において一層優れている。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

以下に本発明のエマルション組成物の形態の例（実施例）を説明する。

【実施例1】

【0020】

a) まず、次の様にして本実施例1のエマルション組成物を製造した。

（実施例1-1）

まず、大豆油20gとグリセリン2.4gとをマグネチックスターラー（HS-4SP、iuchi製）を用いて攪拌することにより混合した。強アルカリイオン水であり、超還元性水であるS-100（商品名、株式会社エー・アイ・システムプロダクト製）に、上記混合物を加えて全量200gとし、沸騰水浴中、T.K.オートホモミキサーのTYPE.M（商品名、特殊機化工業株式会社製）を用いて、回転数；12765rpm、攪

拌時間; 30分間の条件で一次乳化を行った。

【0021】

次に、一次乳化終了後、容量が200mlとなり、浸透圧が278mOsmとなるように、強アルカリイオン水(S-100)とグリセリンとをそれぞれ、所要量加えた。

更に、この試料を、高圧ホモジナイザー(GEO Niro Soavi S. p. A Via M. da Erva Edoari, 29A/A-43100 PARMA ITALY TYPE NS1001L2K)を用いて、圧力; 1000bar、バス回数; 40回の条件で2次乳化を行い、O/Wエマルション(エマルション組成物)を調整した。

(実施例1-2)

まず、レシチン(界面活性剤) 2.4gを少量のエタノールに完全に溶かした後、大豆油20g及びグリセリン2.4gを加え、マグネチックスターラーを用いて均一に攪拌した。その後、エバポレーター(BUCHI Vacuum Controller B-720)を用いてエタノールを除去した。

【0022】

次に、強アルカリイオン水(S-100) 175.2gに上記混合試料を加え、全量を200gとし、沸騰水浴中、T. K. オートホモミキサーを用いて、回転数; 12765rpm、攪拌時間; 30分間の条件で一次乳化を行った。

【0023】

次に、一次乳化終了後、容量が200mlとなるように、強アルカリイオン水(S-100)を所要量加えた。

更に、この試料を、高圧ホモジナイザーを用いて、圧力; 1000bar、バス回数; 40回の条件で2次乳化を行い、O/Wエマルション(エマルション組成物)を調製した。

【0024】

また、本実施例1では、比較例として、以下のエマルション組成物を調製した。

(比較例1)

まず、レシチン(界面活性剤) 2.4gを少量のエタノールに完全に溶かした後、大豆油20g及びグリセリン5gを加え、マグネチックスターラーを用いて均一に攪拌した。その後、エバポレーター(BUCHI Vacuum Controller B-720)を用いてエタノールを除去した。

【0025】

次に、蒸留水172.6gに上記混合試料を加え、全量を200gとし、沸騰水浴中、T. K. オートホモミキサーを用いて、回転数; 12765rpm、攪拌時間; 30分間の条件で一次乳化を行った。

【0026】

次に、一次乳化終了後、容量が200mlとなるように、2.5%グリセリン水溶液を所要量加えた。

更に、この試料を、高圧ホモジナイザーを用いて、圧力; 1000bar、バス回数; 40回の条件で2次乳化を行い、O/Wエマルション(エマルション組成物)を調製した。

【0027】

b) 次に、本実施例1のエマルション組成物が奏する効果を説明する。

(i) 本実施例1-1のエマルション組成物では、界面活性剤を配合していないので、この実施例1-1のエマルション組成物を配合した医薬品や化粧品は、界面活性剤を多量に配合した場合の欠点である、生体膜を溶解したり、皮膚から血管へ入り全身を回って溶血の原因となったり、たんぱく質と相互作用し変性を起こすなどの問題が生じることがない。

【0028】

(ii) 本実施例1のエマルション組成物は、乳化後の安定性において優れているので、乳

化した後、長期間にわたって、油滴粒子が凝集することがない。そのため、本実施例 1 のエマルション組成物を用いて製造した医薬品や化粧品は、長期間にわたって安定に保存することができる。

#### 【0029】

(iii) 本実施例 1 のエマルション組成物は、その製造工程において、油滴粒子の粒径を容易に小さくすることができる。そのため、本実施例 1 のエマルション組成物は製造が容易である。

#### 【0030】

また、油滴粒子を小さくすることができることにより、本実施例 1 のエマルション組成物を用いた医薬品を静脈に投与した場合でも、脂肪塞栓症や血栓性静脈炎、深部静脈血栓などの副作用を起こす恐れがない。

#### 【0031】

(iv) 本実施例 1 のエマルション組成物は、 $\text{pH}$  10.5～9 の範囲において、特に油滴の凝集が起こりにくく、安定である。そのため、本実施例 1 のエマルション組成物を用いて、上記  $\text{pH}$  範囲にある医薬品や化粧品を製造した場合でも、油滴粒子が凝集せず、長期間にわたって安定に保管することができる。

#### 【0032】

c) 次に、本実施例 1 のエマルション組成物が奏する効果を確かめるために行った実験について説明する。

##### i) 乳化安定性に関する実験

実施例 1-1、実施例 1-2、比較例 1 のそれぞれについて、一次乳化及び容量補正後の試料を比色管に採取し、静置した。静置直後から 1 日ごとに、油滴の凝集により生じた分離相の高さを記録した。尚、一次乳化後段階での試料を用いたのは、2 次乳化後の試料は極めて安定性が高く、短期間での安定性評価が困難であるためである。

#### 【0033】

実験結果を図 1 に示す。実施例 1-2 の試料は最も分離相が生じにくく、初期（1 日目まで）の分離相の生成速度は  $8.3 \times 10^{-3} \text{ cm/h r}$  であり、4 日目以降での分離相の高さはほぼ  $0.3 \text{ cm}$  で一定であった。

#### 【0034】

実施例 1-1 の試料は、実施例 1-2 の試料に次いで分離が生じにくく、初期（1 日目まで）の分離相の生成速度は  $8.3 \times 10^{-3} \text{ cm/h r}$  であり、7 日目の段階で分離相の高さは  $0.6 \text{ cm}$  で一定であった。

#### 【0035】

それに対し、比較例 1 の試料は、分離相が生じやすく、初期（1 日目まで）の分離速度は  $31.3 \times 10^{-3} \text{ cm/h r}$  であり、4 日目以降での分離相の高さはほぼ  $0.85 \text{ cm}$  で一定であった。

#### 【0036】

このように、実施例 1-1、実施例 1-2 の医薬用エマルションは乳化安定性に優れ、好適であることが分かった。

##### ii) エマルション油滴粒子の粒径に関する試験

実施例 1-1、実施例 1-2、比較例 1 のそれぞれについて、二次乳化における高圧ホモジナイザーのパス回数が 1、5、10、20、30、40 の時点で、それぞれ試料を少量採取した。また、実施例 1-1、実施例 1-2、比較例 1 のそれぞれと基本的な製造方法は同一であるが、二次乳化における高圧ホモジナイザーのパス回数を 50 回とした試料、及び 60 回とした試料も作成した。

#### 【0037】

次に、採取した試料中の油滴の粒径を、サブミロンアナライザー (NICMP 370 / Autodilute Submicron Particle Sizer) を用いて測定した。その結果を図 2 に示す。

#### 【0038】

実施例 1-1 及び実施例 1-2 のエマルション組成物では、パス数が一回の段階で粒径が既に 210 nm、200 nm となっており、従来の脂肪乳剤の平均粒径である 220 nm に達している。

#### 【0039】

パス数が 20 回に至るまでは平均粒径は急激に減少し、40 回に至るまではなだらかに減少する。パス数が 40 回の時点で、実施例 1-1 及び実施例 1-2 の医薬用エマルションの平均粒径は、それぞれ、149.3 nm、127.7 nm であった。

#### 【0040】

一方、比較例 1 のエマルション組成物での油滴の粒径は、パス数が 1 回の段階で 282.6 nm であり、従来の脂肪乳剤の平均粒径である 220 nm より大きかった。その後、パス数が増すにつれて平均粒径は減少してゆき、20 回の時点で 202.6 nm となり、従来の脂肪乳剤の平均粒径である 220 nm を下回った。更に、パス数を 40 回、60 回と増すにつれて、平均粒径は、それぞれ、181.2 nm、178.4 nm となった。

#### 【0041】

このように、本実施例 1-1 及び実施例 1-2 のエマルション組成物は、乳化におけるホモジナイザーのパス数が少なくても油滴粒子の粒径を小さくすることができるので、製造が容易であり、好適であることが分かった。

#### 【0042】

iii) エマルション組成物の安定性に対する pH の影響に関する試験

(イ) 試料の調製

実施例 1-1 のエマルション組成物に対し、pH メータ（商品名；F-22、HORI B A 製）の指示する pH が 6 となるように、1 mol/L の酢酸水溶液を所要量加え、pH が 6 の試料を調製した。同様に、pH が 7、8、9 である試料も調製した。

#### 【0043】

(ロ) 分離相の高さの測定

上記の様に所定の pH を 6、7、8、9 となるように調製した試料、及び酢酸水溶液を加えていない試料（pH = 10.5）について、前記 i）と同様に、試料を比色管に入れて静置したときに生じる分離相の高さにより安定性を評価した。その結果を図 3 及び図 4 に示す。尚、図 3 は、試験開始から 180 分経過までの短期間における評価結果であり、図 4 は、試験開始から 28 日間にわたる長期間の評価結果である。

#### 【0044】

試験開始から短期間での安定性は、図 3 に示す様に、pH が 8 以上の試料では、殆ど油滴の凝集による分離相の生成は見られなかった。pH 7 の試料では 20 分後の分離相の高さが 0.19 cm、初期の分離速度が 0.57 cm/hr であり、120 分後以降における分離相の高さは 0.75 cm で一定となった。pH 6 の試料では、15 分後の分離相の高さが 0.75 cm、初期の分離速度が 3.0 cm/hr であり、20 分後以降における分離相の高さは 0.94 cm で一定となった。

#### 【0045】

試験開始から長期間にわたる安定性は、図 4 に示す様に、pH が高いほど、分離相の高さが小さく、安定していることが確認できた。

(ハ) 表面張力の測定

上記(イ)にて所定の pH を 6、7、8、9 となるように調製した試料、及び酢酸水溶液を加えていない試料（pH = 10.5）について、表面張力を測定した。

#### 【0046】

尚、表面張力は、油滴粒子の凝集が進むほど小さくなるので、エマルション組成物の安定性の指標とすることができる。これは、表面張力は、水-水のような同一の性質を示す分子間では大きく、水-油のように異なった性質を示す分子間では小さくなるが、油滴分子の凝集が進むと、試料の表面における油の占める面積が大きくなり、油-水分子間の付着力の影響が大きくなり、表面張力の値は低下するからである。

#### 【0047】



表面張力の測定は、デュ・ヌーイ張力計を用い、試料量は 20 ml とした。また、測定は 1 つの試料につき 5 回行い、その平均値を用いた。

測定結果を図 5 に示す。pH が 8 以上の試料では、表面張力が 55.4 dyne/cm と高い値を示していることから、油滴の凝集が起こっていないと考えられる。尚、pH 7 の試料の表面張力は 44.7 dyne/cm であった。

【0048】

このように、本実施例 1-1 のエマルション組成物は、特に、pH が 8 ~ 10.5 の範囲において安定性が高く好適であることが分かった。

尚、本発明は前記実施例になんら限定されるものではなく、本発明を逸脱しない範囲において種々の態様で実施しうることはいうまでもない。

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図 1】実施例のエマルション組成物の効果を確認するために行った試験についての説明図である。

【図 2】実施例のエマルション組成物の効果を確認するために行った試験についての説明図である。

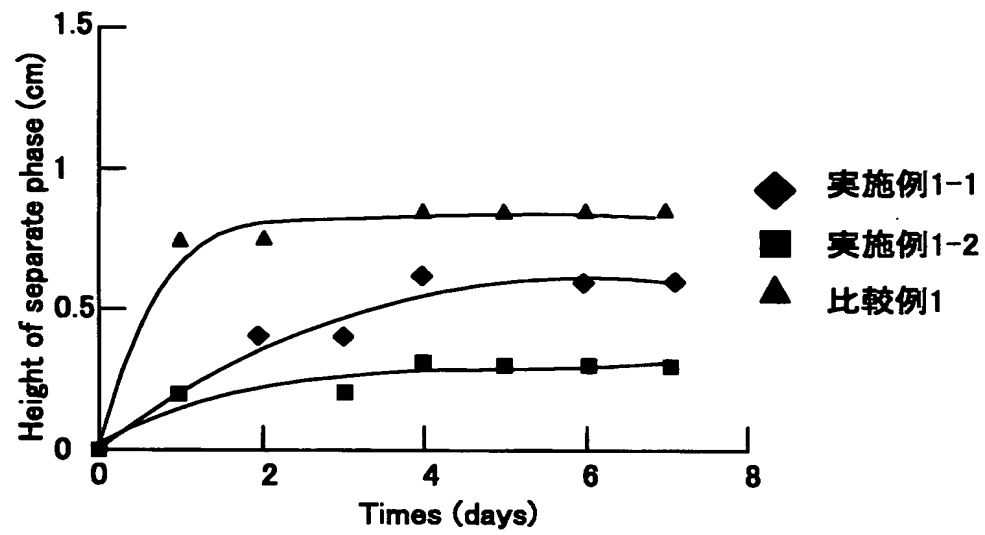
【図 3】実施例のエマルション組成物の効果を確認するために行った試験についての説明図である。

【図 4】実施例のエマルション組成物の効果を確認するために行った試験についての説明図である。

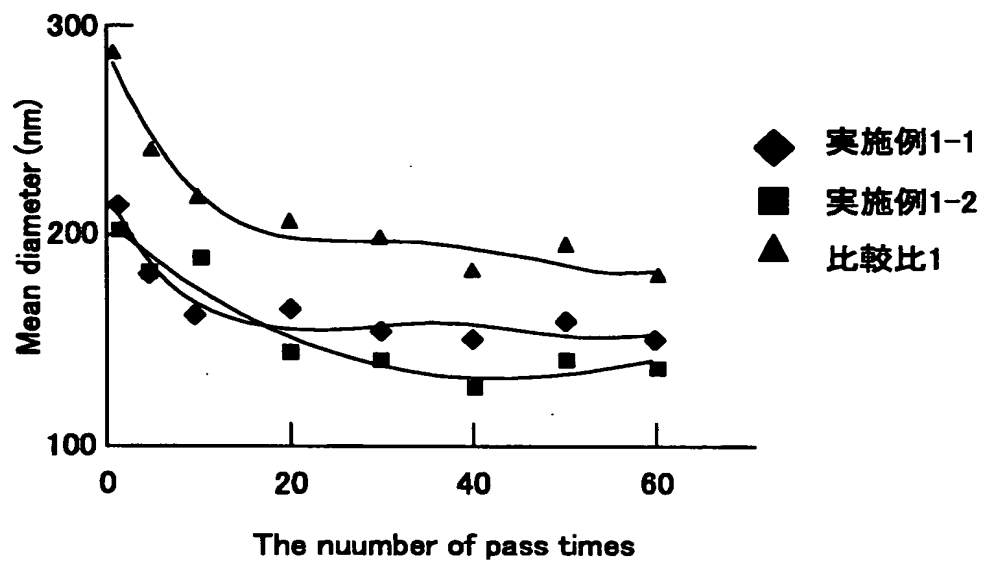
【図 5】実施例のエマルション組成物の効果を確認するために行った試験についての説明図である。

【書類名】図面

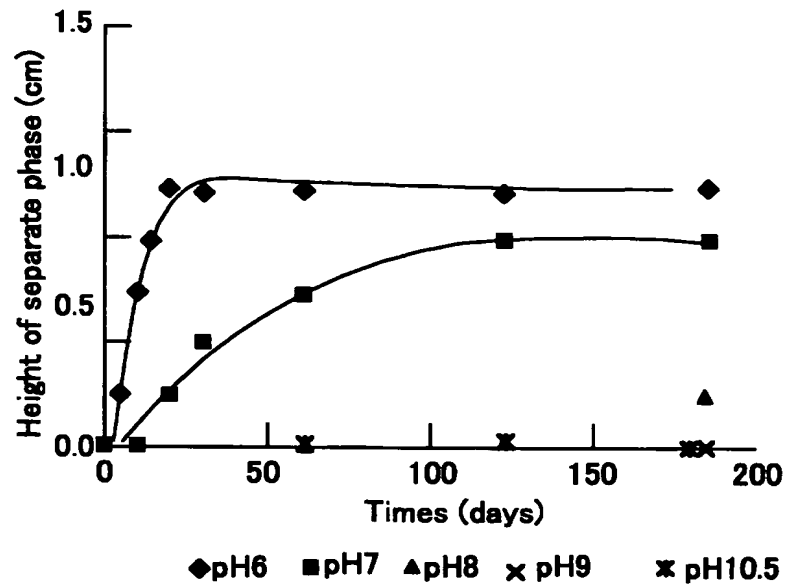
【図 1】



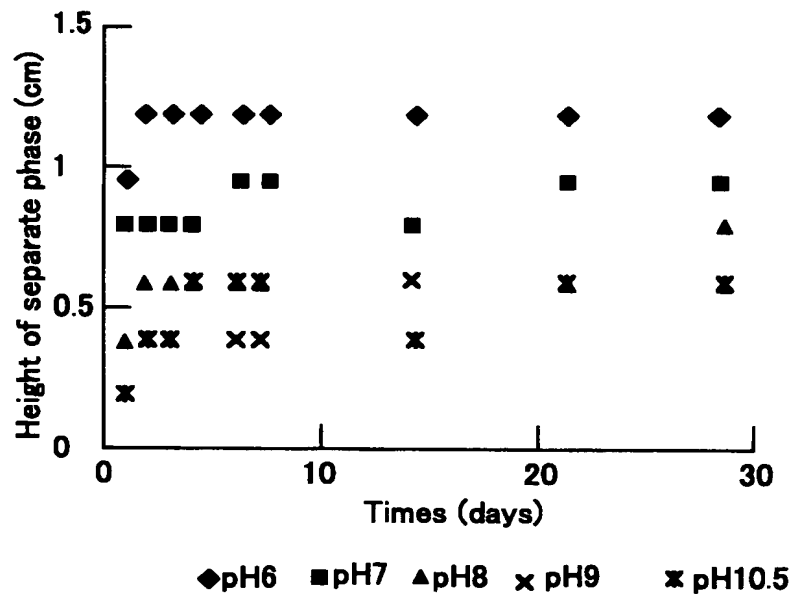
【図 2】



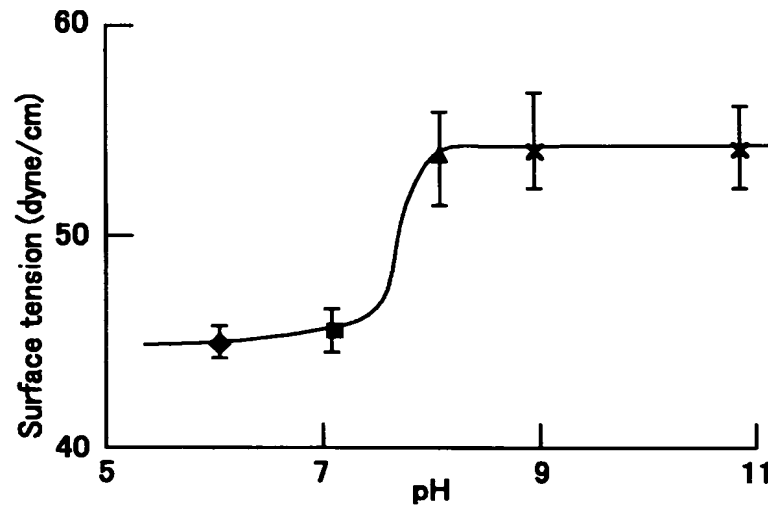
【図 3】



【図 4】



【図 5】



**【書類名】 要約書****【要約】**

**【課題】** 安全性や安定性に優れ、容易に製造することができるエマルション組成物を提供すること。

**【解決手段】** 大豆油 2 0 g とグリセリン 2 . 4 g とをマグネチックスターラーを用いて攪拌することにより混合した。強アルカリイオン水に、上記混合物を加えて全量 2 0 0 g とし、沸騰水浴中、オートホモミキサーを用いて、回転数；1 2 7 6 5 r p m、攪拌時間；3 0 分間の条件で一次乳化を行った。次に、容量及び浸透圧が所定の値となるように、強アルカリイオン水とグリセリンとをそれぞれ、所要量加えた。更に、この試料を、高圧ホモジナイザーを用いて、圧力；1 0 0 0 b a r、パス回数；4 0 回の条件で2次乳化を行い、O/Wエマルション（エマルション組成物）を調整した。

**【選択図】** 図 1

特願 2 0 0 3 - 3 7 8 7 5 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 5 0 3 4 1 0 7 4 2 ]

1. 変更年月日 2 0 0 3 年 1 1 月 7 日

[変更理由] 新規登録

住 所 愛知県春日井市坂下町 3 - 4 5 0 株式会社エー・アイ・システムプロダクト内

氏 名 岡島 眞裕

特願 2003-378756

出願人履歴情報

識別番号

[503410764]

1. 変更年月日

2003年11月 7日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都清瀬市野塩 2-522-1 明治薬科大学 薬学教育研  
究センター内

氏 名

石井 文由

特願 2 0 0 3 - 3 7 8 7 5 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 5 0 3 4 1 1 2 0 0 ]

1. 変更年月日 2 0 0 3 年 1 1 月 7 日

[変更理由] 新規登録

住 所 埼玉県坂戸市けやき台 1 - 1 城西大学薬学部臨床薬物動態学  
講座内

氏 名 杉林 堅次